

5795

.18



Exp: 22.820.

memoria descriptiva

CLASE DE
REGISTRO

una PATENTE DE INVENCION,
por veinte años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

Deutsche Solvay-Werke Gesellschaft mit
beschränkter Haftung
(sociedad alemana)

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

565 Solingen- Ohligs (Alemania)
Postfach 270

OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SOLUCIONES
ALCOHOLICAS PARA LA DESINFECCION DE LA PIEL".

PRIORIDAD:

Patente alemana D 49169 IVa/30, del 19 de Enero 1966.

.....



335785

1.-

1

Es conocido anteriormente el emplear cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano como medio conservador, por ejemplo, como conservador para suspensiones de aceite en agua, dispersiones de látex y semejantes.

5

El cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano no es muy soluble en agua, mientras que es difícilmente soluble en alcohol concentrado (absoluto) y también presenta sólo una solubilidad reducida en alcohol aproximadamente al 80%. La aplicación del cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano por ello se efectúa hasta ahora en solución acuosa por razón de su buena solubilidad en agua.

10

El efecto antimicrobiano en solución acuosa del cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano, sin embargo, es tan pequeño que no aparecía como adecuado para una aplicación como medio de desinfección, especialmente como desinfectante para la piel.

15

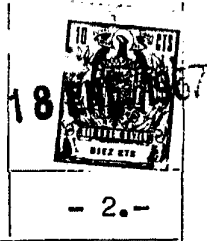
Ya pertenece al estado de la técnica el que se utilicen para la desinfección alcoholes alifáticos.

20

La utilización de estos alcoholes, según las exigencias de la desinfección, se efectúa aproximadamente en concentración del 60% (propanol) y aproximadamente 80% (etanol). Sin embargo, se conocen además también las irritaciones cutáneas que se manifiestan en la desinfección de la piel, especialmente de las manos, por alcoholes alifáticos bajos como etanol y propanol. Por ello está fuertemente limitada la utilización de alcohol altamente concentrado, como desinfectante para las manos.

25

335785



- 2. -

1

El objeto del presente invento es un procedimiento para incrementar la acción antimicrobiana del cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano, de tal modo que pudiera emplearse para la desinfección de la piel sin que se presenten irritaciones de la misma.

5

Otro objeto del presente invento es un procedimiento para la preparación de un medio de desinfección para la piel que pueda hallar utilización en un más amplio alcance de aplicación, por ejemplo, para el tratamiento de heridas, para la limpieza y desinfección de la piel.

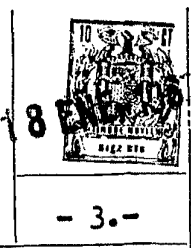
10

Según el invento se ha comprobado que pueden alcanzarse las ventajas antes mencionadas si se utilizan soluciones, conteniendo aproximadamente de 2 a 80% de peso de alcohol, del cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano para la desinfección de la piel con una concentración de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano de aproximadamente 0,1 a 10% de peso. En la utilización preferente de 0,5 a 2,0% de peso de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano, en alcohol de aproximadamente 60 a 80% se consiguen mejores ventajas (elevada acción de desinfección sobre la piel). En ello se ha comprobado sorprendentemente que en la utilización de soluciones alcohólicas de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano para la desinfección de la piel se manifiesta un incremento de acción elevado a la potencia. En cantidades adicionales más elevadas del cloruro de 1-(3-cloralil)3,5,7-triaza-1-azonioadamantano puede reducirse la

15

20

25



335785

1

concentración de alcohol hasta aproximadamente 10% de peso. En un medio limpiador de la piel desinfectante incluso puede hacerse descender la concentración total de alcohol hasta aproximadamente 2% de peso.

5

Para el desarrollo del procedimiento según el invento para la preparación de medios desinfectantes para la piel tuvieron que ejecutarse numerosos ensayos y ejemplos de ejecución. Primeramente se determinó por ensayos si se manifestaban irritaciones de la piel u otras reacciones alérgicas, respectivamente tóxicas de la piel en la utilización de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonicadamantano. En estos ensayos las sustancias de prueba se aplicaron a la piel de la espalda de la persona experimental, habiéndose desengrasado cuidadosamente con alcohol frotando previamente la piel de la espalda. En ello pudieron determinarse los resultados reunidos en la tabla I:

10

15

Tabla I

20

Aplicación de la sustancia de prueba después de cuidadoso desengrase de la piel de la espalda del hombre por frotación con alcohol:

Sustancia de prueba	Concentración etanol	Reacción tóxica	Reacción Alérgica	Número de ensayos
A +				

25

Factura de Tiempo
= 24 > 48 horas 24 < 48 horas =



335785

- 4.-

1

0,5%	-	ninguna	ninguna	500
2,-%	80%	ninguna	ninguna	50
20,-%	60%	ninguna	ninguna	50
20,-%	-	ninguna	ninguna	50

5

Concentración Sustancia de ensayo B +	Etanol	Reacción mixta Tóxico-alérgica		Número de ensayos
20,-%	-	44	19	50

10

A+ = Cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano
 B+ = Cloruro de bencildimetil-alquil-amonio

15

Para comprobación se comprobó seguidamente un compuesto cuaternario de amonio, conocido como sustancia desinfectante, es decir cloruro de bencildimetil-alquil-amonio, que ocasionó fuertes reacciones mixtas tóxico-alérgicas.

El juicio de la reacción de la prueba epicutánea se efectuó según los criterios conocidos en la dermatología.

Reacciones tóxicas:

20

Tonalidad marginal por acumulación de la materia de prueba, reacción maculosa-purpureática, infiltrado raro, tono de color predominantemente lívido (reacción de "todo o nada"). La factura de tiempo del resultado de la reacción fué: 24 horas, reacción más fuerte (>) o igual (=) que después de 48 horas.

25

Como alérgicas se juzgaron las reacciones de prueba, que después de 24 horas fueron menos fuertes (<) (o igual =) que después de 48 horas. La imagen morfológica



335785

1

mostró una reacción eritematosa, adematosa (eczema) que raramente sobrepasa el lóbulo del ensayo, predominando un tono de color encarnado claro de irritación.

5

Como en el ensayo previo, en un total de 500 pruebas en 50 personas experimentales, una solución acuosa al 0,5% de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano no produjo ninguna clase de reacciones tóxicas ni alérgicas, se repitieron pruebas con soluciones acuosas al 2 y 20%, así como con soluciones alcohólicas al 2 y 20% (etanol al 60%) cinco veces en cada caso en diez personas experimentales. El resultado de las reacciones fué siempre negativo. Como comprobación se ensayó un compuesto cuaternario de amonio, que ocasionó fuertes alergias (véase tabla I).

10

15

20

Como hasta ahora se utilizaba cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano en solución acuosa como medio de conservación se ensayó una solución acuosa de esta materia para comprobar su acción desinfectante. Los resultados de este ensayo pueden observarse en la Tabla II. Los ensayos se ejecutaron como pruebas de dilución en serie, partiendo de una solución acuosa al 2% del cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano.

Tabla II

Prueba de suspensión (dilución en serie)

25

Solución acuosa de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano



335785

1

	Bactericidia ppm	Bacteroestasia ppm
Staphylococcus aureus haemolyticus	250	100
Escherichia coli	>1.000	250
5 Pseudomonas pyoceanea	>1.000	500
Bacterium proteus vulgaris	500	200

En la Tabla II puede observarse, que los valores hallados no corresponden a las exigencias de un medio desinfectante de la piel. En un medio desinfectante de la piel en general se impone el requisito de que dentro de breve plazo de tiempo se efectúe una amplia destrucción de bacterias.

Por el contrario, se encontro una inesperadamente alta acción antimicrobiana en solución alcohólica. Los resultados, que están indicados en la Tabla III muestran claramente un incremento de la actividad.

a) referida al contenido de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano

b) referida a la concentración en alcohol.

Los ensayos se ejecutaron igualmente como pruebas de dilución en serie, habiéndose partido de una solución al 2% de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano.

Tabla III

Prueba de suspensión (dilución en serie)

25

Formulación alcohólica de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano



18

335785

- 7.-

1

	Bactericidia ppm	Bacterioestasia ppm
Staphylococcus aureus haemolyticus	25 - 50	5 - 1
Escherichia coli	100	10
Pseudomonas pyoceanea	250	50
Bacterium proteus vulgaris	50	5

5

10

15

Frente a las concentraciones mínimas de retención, que conducen a una bacteriostasia, de una solución acuosa de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano - referido al contenido de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano - se observa claramente una elevación potencial de la actividad. El efecto de retención, según la clase del germen está incrementado de 10 a 100 veces. Las concentraciones bactericidas fueron más bajas de 4 a 10 veces. Por ello parece demostrado fijamente un sinergismo entre alcohol y cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano y la presencia de un incremento de actividad elevado a la potencia.

20

25

En los ensayos indicados en la Tabla III es especialmente sorprendente el efecto antimicrobiano, que todavía se manifestó con un contenido menor de 2% y con adiciones de 1 a 50 ppm de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano como concentración mínima de retención. En comparación con ello es conocido, que los bajos contenidos de alcohol (por ejemplo, debajo de 20%) ya no muestran ningún efecto de desinfección.

Para comprobar si puede alcanzarse un acortamiento



335785

to del tiempo de desinfección en la superficie, se efectuaron ensayos con portadores de gérmenes (lóbulos de batista) que habían sido infectados con diferentes bacterias, por ejemplo, con pseudomonas pyoceanea, Escherichia coli. Los resultados están resumidos en la Tabla IV y en comparación con una cepa de pseudomonas pyoceanea especialmente resistente al alcohol, comparando con los valores de la prueba de alcohol, muestran un incremento de la actividad, elevado a la potencia, indudable.

Tabla IV

Prueba de portador de gérmenes: - germen utilizado:

Pseudomonas pyoceanea

Materia activa	Concentración %	Destrucción en minutos
1. A+	10	240
	5	360
	2,5	>360
2. Etanol	80	60
	60	120
	40	>360
	20	>360
3. Etanol + 2% A +	80	1
	60	2
	40	4
	20	>15
4. Etanol + 4% A +	80	1
	60	1
	40	2
	20	5

A+ = cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano

En la desinfección de las manos se considera como una



335785

- 9.-

1
propiedad especialmente valiosa, una acción posterior, que
rechaza los gérmenes (acción de tiempo prolongado) sobre la
piel y por ello una reducción de gérmenes, posiblemente de
nueva aplicación o que salieran a la superficie desde la pro-
fundidad de las grietas de la piel, Mientras la acción del
alcohol en la desinfección de la piel está prácticamente li-
mitada a la duración de su presencia, que, a consecuencia
de la volatibilidad del etanol, siempre será corta, en el
medio de desinfección obtenido según el invento se manifies-
ta una prolongación del tiempo de actividad. Por suministro
de, por ejemplo, sólo 2% de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-
-triazol-1-azonioadamantano al etanol al 60% y frotando 2,5
ml. de esta solución por cada mano no sólo se consiguió
destruir totalmente las bacterias adheridas a la palma de
la mano, así como gérmenes adicionalmente aplicados de Es-
cherichia coli (0,1 ml = aproximadamente 10^7 - 10^8 gérmenes)
(en lo que después de 2 - 5 minutos de tiempo de acción los
regímenes de destrucción importaron de 97,2 a 89,5%) sino
también se consiguió evitar la reinfección efectuada duran-
te una hora por gérmenes del ambiente y del aire.

De un total de 30 manos, que fueron desinfectadas
en cada caso con 2,5 ml de etanol al 80%, en 17 manos (=56,
%) después de extraer las yemas de los dedos en caldo de cui-
tivo pudieron comprobarse, después de una hora, aisladamente
gérmenes. La reducción de gérmenes poco después de la desin-
fección importó 99,2% y en ello sólo en dos manos pudieron
encontrarse aisladamente gérmenes. El resultado obtenido

335785



- 10.-

1 según el mismo método utilizando el etanol al 60%, conteniendo
do adicionalmente 2% de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-tri-
aza-1-azonioadamantano muestra un fuerte actividad permanen-
te en esta composición. El incremento demostrado del grado
5 de destrucción al 100%, documenta este incremento claramen-
te. De 30 manos después de una hora (después de dar masaje
a las manos en cada caso con 2,5 ml del preparado por mano)
todas las manos estuvieron libres de gérmenes.

10 Como alcoholes alifáticos inferiores en dilución
acuosa se emplearon ventajosamente etanol, isopropanol, pro-
panol y otros, o mezclas de los mismos en las proporciones
de 1:1, 1:1:1, 2:1:1 etc., con adición de cloruro de 1(3-
cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano en concentraciones
de 0,1 - 10% de peso, preferentemente de 0,5 - 2,0% de peso.

15 Al medio desinfectante para la piel, obtenido se-
gún el invento pueden agregarse materias activas, conocidas
en sí, de efectos desinfectantes y/o bactericidas y/o bacte-
riostáticos y/o insecticidas y/o fungicidas, por ejemplo,
compuestos cuaternarios de amonio, derivados de glicol, al-
20 dehidos, etc..

Los medios de desinfección de la piel, con acción
simultánea de limpieza de la piel, contienen una adición de
componentes de actividad lavadora, conocidos en sí, por ejem-
plo, sulfonatos de alquilo, poliglicoléter, preferentemente
25 nonil-fenilpoliglicoléter y semejantes. Según una forma de
ejecución especialmente ventajosa, el medio de desinfección
y limpieza de la piel, para aumentar el efecto de deslizamien



18 ENE 1957

- 11.-

335785

to al frotar sobre la piel, contiene aproximadamente 3% de peso, con preferencia de 1 a 2% de peso, de derivados de arilamonio y/oalquilamonio y/o aralquilamonio, preferentemen te cloruro de bencil-dimetil-alquil-amonio.

Ejemplos:

1.- Cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-

triazaz -1-azonioadamantano 0,5% - 2%

Alcohol 70% - 80%

Materia protectora de la piel 1% - 2% (p.e. glicerol sorbitanol, polivinilpirrolidona)

Materia aromática 0,1% - 0,5%

Como medio de desinfección de la piel en base alcohólica

2. Cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triazaz-1-azonioadamantano

5 % - 10 %

Alcohol 40 % - 60 %

Sustancias lavadoras activas hasta 5 % (p.e. alquilsulfonatos, alquilfenilpoliglicoléter)

Corrector de aroma 0,5% - 1%

Adecuado como medio de desinfección fino para la desinfección de la piel, en diluciones acuosas de aproximadamente 1 - 5%, así como para la desinfección de instrumentos y aparatos medicinales, preferentemente de 3 a 10% de peso.

2a. Cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triazaz-

1-azonioadamantano 5%

Alcohol 60%

Sustancias lavadoras activas sulfonatos, alquilfenilpoliglicoléter) 2% (p.e. alquil

Materia aromática 0,5%

Resto H₂O



335785

18

- 12.-

1

2b.	Cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano	10%
	Alcohol	40%
	Sustancias lavadoras activas sulfonatos, alquilfenilpoli glicoléter)	5% (p.e. alquil-
5	Materia aromática	1%
	Resto H ₂ O	

10

3a. Véase Ejemplo 1, pero con aplicación adicional de 0,1 - 3%, preferentemente 1 por ciento de peso, de un compuesto cuaternario de amonio, por ejemplo, cloruro de bencil-dimetil-alquil-amonio como sustancia, que fomenta el deslizamiento.

15

3b. así como de sustancias de actividad lavadora (véase ejemplo 2) en concentraciones de 1% - 2% adecuado como medio limpiador para la desinfección de las manos, que posibilita un subsiguiente lavado ligeramente espumante.

.

20

N O T A . -
 = = = = =

25

La presente patente de invención, comprende las siguientes reivindicaciones:



3 5785

1

1.- Procedimiento para la preparación de soluciones alcohólicas para la desinfección de la piel, caracterizado porque a una solución conteniendo de 2 a 80% aproximadamente de peso de alcohol se agrega una concentración de 0,1 a 10% de peso aproximadamente de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano.

5

10

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la solución para que contenga preferentemente de 0,5 a 2% de peso de cloruro de 1-(3-cloralil)-3,5,7-triaza-1-azonioadamantano en alcohol de 60 a 80% de peso aproximadamente.

15

20

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque para utilizar la solución como medio de desinfección de la piel con acción simultánea limpiadora de la piel se agregan componentes de acción lavadora conocidos en sí, por ejemplo, alquilsulfonatos, poliglicoléter, preferentemente nonil-fenilpoliglicoléter y semejantes.

25

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque para aumentar la acción resbalante se agregan hasta cerca de 3% de peso, preferentemente de 1 a 2% de peso de derivados de arilamonio y/o alquilamonio, preferentemente cloruro de bencil-dimetil-alquil-amonio.

5.- Procedimiento para la preparación de solución

18 ENE



335785

- 14.-

1

nes alcohólicas para la desinfección de la piel.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, y cuya memoria consta de catorce hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, a 18 ENE. 1967

CARLOS ROEB

10

15

20

25